

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 • B / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 17 JUIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0308712 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 17 JUIL. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 90015			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR VOIE NASALE DE PIRIBEDIL			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	12, Place de la Défense	
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANÇAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**


REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE **17 JUIL 2003**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT **0308712**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		NOM		JAGUÉLIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie			
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	12, Place de la Défense			
	Code postal et ville	92 14 15 COURBEVOIE Cedex			
	Pays	FRANCE			
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00			
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13			
Adresse électronique (facultatif)					
7 INVENTEUR(S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques			
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)			
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)			
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé			
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="text"/>			
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences			
Le support électronique de données est joint <input type="checkbox"/> La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe <input type="checkbox"/>					
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  Sylvie JAGUÉLIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI C. CONTE			

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration nasale de Piribédil.

Le Piribédil est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs à la dopamine et les voies dopaminergiques cérébrales et périphériques.

5 Le Piribédil est jusqu'alors administré par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés de Piribédil sont utiles pour le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé, pour le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et dans le traitement de la maladie de Parkinson.

10 Le Piribédil peut également être administré par voie injectable afin d'améliorer les manifestations douloureuses des artériopathies en poussée ischémique, en association éventuellement avec un traitement chirurgical.

Des études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que la biodisponibilité du Piribédil par voie orale est faible par rapport à la voie parentérale et varie considérablement
15 pour un même individu et d'un individu à l'autre.

La forme actuellement commercialisée de Piribédil est une forme à libération prolongée permettant l'absorption et la libération progressive du principe actif. A la dose de 50 mg, les études de cinétique chez l'homme ont montré un étalement de la couverture thérapeutique qui dépasse la durée du nyctémère.

20 Or, pour le traitement de la maladie de Parkinson notamment, la biodisponibilité faible du Piribédil ainsi que les variations des concentrations inter et intra-individuelles ont conduit à rechercher une nouvelle formulation permettant de remédier à ces inconvénients. D'autre part, il était particulièrement intéressant pour ces malades parkinsoniens qu'une forme à action rapide soit mise à la disposition du corps médical pour traiter les épisodes aigus très
25 fréquents chez ces patients notamment pour la levée rapide de l'akinésie.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme à libération prolongée mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients. La muqueuse nasale largement vascularisée est particulièrement adaptée à l'absorption rapide du Piribédil pourvu que la forme pharmaceutique soit adaptée aux caractéristiques de ce principe actif.

Plus particulièrement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles contiennent le Piribédil ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement une cyclodextrine et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous la forme de solutions aqueuses ou de poudres administrables à l'homme à l'aide d'un dispositif approprié permettant de délivrer à chaque pulvérisation la quantité de Piribédil nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique approprié.

Dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, le Piribédil se présente sous forme base ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Le Piribédil sera préférentiellement utilisé sous la forme base.

Les cyclodextrines utilisables dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont plus spécifiquement les β -cyclodextrines. Parmi les β -cyclodextrines, on peut citer à titre non limitatif les β -cyclodextrines méthylées ou partiellement méthylées, l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, ou la sulfobutyléther- β -cyclodextrine. Les cyclodextrines préférées sont les cyclodextrines partiellement méthylées et de manière randomisée. La cyclodextrine partiellement méthylée et randomisée est préférentiellement la cyclodextrine dont le degré de substitution par des groupements méthyles est voisin de 1,7 (RAMEB).

Dans les solutions nasales, les cyclodextrines seront préférentiellement ajoutées.

Dans les compositions pharmaceutiques en solution selon l'invention, la quantité de Piribédil (équivalent base) varie de 10 à 500 mg préférentiellement de 100 à 400 mg, la quantité de cyclodextrine varie de 75 à 3750 mg préférentiellement de 750 à 3000 mg pour une solution aqueuse finale de 10 ml.

- 5 Préférentiellement, pour une solution aqueuse finale de 10 ml, la quantité de Piribédil (équivalent base) est égale à 100 mg et la quantité de cyclodextrine partiellement méthylée (RAMEB) est égale à 750 mg.

10 Les solutions aqueuses pourront être rendues isotoniques par addition de chlorure de sodium par exemple. Le pH des solutions aqueuses sera préférentiellement ajusté à 6 par addition d'acide chlorhydrique.

Dans les compositions pharmaceutiques en poudre selon l'invention, la quantité de Piribédil varie de 0,1 à 20 mg préférentiellement de 1 à 10 mg, la quantité de cyclodextrine varie de 7,5 à 75 mg.

- 15 Les études cliniques réalisées chez des malades parkinsoniens avec les compositions pharmaceutiques selon l'invention ont montré une excellente tolérance chez l'homme, une meilleure biodisponibilité et une efficacité accrue par rapport à la forme orale actuellement commercialisée.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 :

20 Formulation solution :

Piribédil base 100 mg

RAMEB 750 mg

Chlorure de sodium 68 mg

Acide chlorhydrique 1Nqs.....pH 6

25 Eau purifiée qs 10 ml

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution, soit 1 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXEMPLE 2 :

Formulation solution :

- 5 Piribédil base 400 mg
RAMEB 3000 mg
Chlorure de sodium 65 mg
Acide chlorhydrique 1Nqs.....pH 6
Eau purifiée qs 10 ml

- 10 Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution, soit 4 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXEMPLE 3 :

Formulation poudre :

- 15 Piribédil base 2 mg
RAMEB 15 mg
Mannitol 3 mg

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant 20 mg de poudre, soit 2 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXEMPLE 4 :

- 20 Formulation poudre :

Piribédil base micronisée..... 10 mg
Mannitol 5 mg

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant 15 mg de poudre, soit 10 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

EXEMPLE 5:

Formulation poudre :

Piribédil monomethane sulfonate 2,65 mg

Lactose..... 17,35 mg

Cette composition pharmaceutique est administrée au moyen d'un spray-poudre délivrant
20 mg de poudre, soit 2 mg de Piribédil base à chaque pulvérisation.

ETUDES CLINIQUES

**ETUDE DE CINETIQUE, DE TOLERANCE ET DE BIODISPONIBILITE CHEZ LE
VOLONTAIRE SAIN**

Une étude a été réalisée chez 24 volontaires sains afin d'évaluer la tolérance locale de la
composition pharmaceutique selon l'invention ainsi que la cinétique de cette formulation.

Cette étude a été réalisée avec la formulation décrite dans l'exemple 1 administrée au
moyen d'une pompe doseuse délivrant 100 µl de solution à chaque pulvérisation. Les doses
de Piribédil testées sont les suivantes : 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Elles ont
été administrées au moyen de deux pulvérisations de 100 µl chacune.

Cette étude a permis de montrer que la tolérance locale de la composition pharmaceutique
selon l'invention est très bonne jusqu'à la dose de 2 mg. Les résultats des paramètres de
cinétique ont montré que :

- La concentration maximale (C max) à la dose du 2 mg est d'environ 14 ng/ml. Cette dose
correspond à la concentration plasmatique minimale efficace observée pour obtenir un
effet thérapeutique sur les tremblements des malades parkinsoniens lorsque ceux-ci sont
traités par voie injectable.
- Cette concentration maximale est obtenue 15 à 25 minutes après l'administration.
- Ces résultats ont permis de déduire que la biodisponibilité du Piribédil administré par
voie nasale est comprise entre 50 et 70 %.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique sous forme de solution aqueuse ou de poudre pour l'administration nasale de Piribédil caractérisée en ce qu'elle contient :

- du Piribédil ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- éventuellement une cyclodextrine,
- un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le Piribédil se présente sous forme de base.

3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que la cyclodextrine est une β -cyclodextrine partiellement méthylée.

4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce que la cyclodextrine est une β -cyclodextrine dont le degré de substitution par des groupements méthyles est voisin de 1,7.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que pour une solution aqueuse finale de 10 ml, la quantité de Piribédil est comprise entre 10 et 500 mg pour une quantité de cyclodextrine comprise entre 75 et 3750 mg.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que lorsque cette composition est sous forme de poudre, la quantité de Piribédil est comprise entre 0,1 mg et 20 mg pour une quantité de cyclodextrine comprise entre 7,5 et 75 mg.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		90015	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0308712	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR L'ADMINISTRATION PAR VOIE NASALE DE PIRIBEDIL			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		ROLLAND	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	180, rue des Alisiers	
	Code postal et ville	45160	OLIVET
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
<p>Le 17 juillet 2003</p> <p>Sylvie GUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets</p>			